



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 501/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/33753 (43) Date de publication internationale: 14 décembre 1995 (14.12.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP95/01759</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 mai 1995 (10.05.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 1751/94-8 3 juin 1994 (03.06.94) CH</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): MARCHAM TRADING & INVESTMENT LTD. [IE/IE]; 3 Burlington Road, Dublin 4 (IE).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): PICORNELL DARDES, Carlos [ES/ES]; Via Marcenado, 44, E-Madrid (ES).</p> <p>(74) Mandataires: DRAGOTTI, Gianfranco etc.; Saic Brevetti S.r.l., Galleria San Babila, 4/D, I-20122 Milano (IT).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF TRIHYDRATED CEFIXIME		
(54) Titre: PROCEDE POUR LA PREPARATION DU CEFIXIME TRIHYDRATE		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to a process for the preparation of trihydrated cefixime by reacting a functional derivative of N-protected (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)acetic acid with 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate of tert-butyl, or one of the salts thereof and, after removal of the protection group from the product thus obtained, by treating the product of the reaction with aluminium trichloride and anisole. This new process is carried out by using the new intermediate 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate of tert-butyl, optionally N-protected on the thiazolic amine.</p>		
(57) Abrégé		
<p>On décrit un procédé pour la préparation du céfixime trihydraté par réaction d'un dérivé fonctionnel de l'acide (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique N-protégé avec le 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle, ou avec un de ses sels et, après élimination éventuelle du groupe protecteur du produit ainsi obtenu, par traitement du produit de la réaction avec trichlorure d'aluminium et anisole. Ce nouveau procédé se déroule à travers le nouvel intermédiaire 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle, éventuellement N-protégé sur l'amine thiazolique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

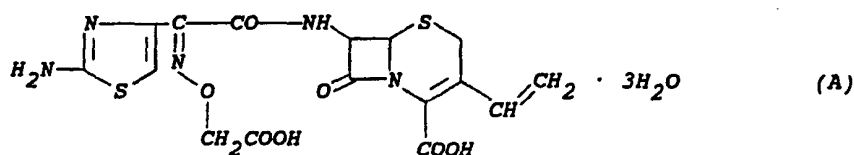
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MC	Monaco	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali	UZ	Ouzbékistan
FR	France	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
GA	Gabon				

PROCÉDE POUR LA PREPARATION DU CEFIXIME TRIHYDRATE

La présente invention concerne un procédé pour la préparation du céfixime trihydraté ainsi que de nouveaux intermédiaires 3-céphème.

Céfixime est la Denomination Commune Internationale d'un nouvel antibiotique cephalosporinique actif par voie orale de formule (A)



10

décrit dans The Journal of Antibiotics, 1985, 38, 1738-1751.

La publication susdite et le document EP 30.630 décrivent une série de procédés pour la préparation du céfixime, qui conduisent tous à un intermédiaire dans lequel les deux groupes carboxy présents dans sa formule sont protégés de façon différente.

Plus particulièrement, selon la méthode apparemment la plus utilisée dans la préparation du céfixime, le groupe carboxy en position 4 du cycle céphème est protégé sous forme d'ester benzhydrylique, alors que le groupe carboxylique de l'acide acétique lié au groupe oxyimino est protégé sous forme d'ester tert-butylique. L'élimination simultanée des groupes tert-butylique et benzhydrylique est effectuée, suivant les documents susdits, par hydrolyse avec des acides inorganiques ou organiques, par exemple avec acide chlorhydrique, acide trifluoracétique ou avec des mélanges d'acide chlorhydrique et acide formique.

25

La publication citée ci-dessus décrit aussi la double élimination par traitement avec de l'acide trifluoracétique et anisole avec un rendement de 34,1%.

Le document EP 30.630 décrit l'élimination des groupes protecteurs par traitement avec une mélange acide chlorhydrique/acide formique mais, bien que les rendements indiqués soient élevés, à la fin de l'hydrolyse on obtien une mélange de produits ayant la configuration syn- et anti- au niveau du groupe xyimino. Ces produits ne peuvent pas être séparés entre eux.

Il est donc très souhaitable de pouvoir disposer d'une méthode

permettant d'obtenir avec des rendements élevés un céfixime presque exempt de son isomère anti-.

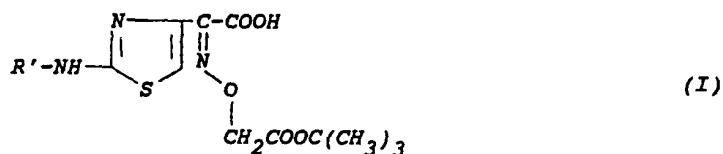
Il a été maintenant trouvé qu'en faisant réagir l'acide (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique N-protégé avec le 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle on obtien un nouvel intermédiaire particulièrement intéressant.

Il a été également trouvé, de façon surprenante, que par traitement de cet intermédiaire, éventuellement N-deprotégé, avec chlorure d'aluminium et anisole, on obtient le céfixime, pratiquement exempt de son isomère anti-, avec des rendements très élevés.

Il a été enfin trouvé qu'à partir de réactifs convenablement choisis, il est possible d'obtenir le céfixime pure avec des rendements globaux supérieurs à 80% et même à 90%.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé pour la préparation du céfixime trihydraté de formule (A) caractérisé en ce que

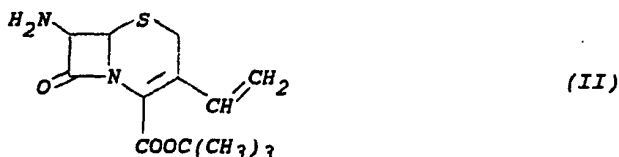
(a) on traite un dérivé fonctionnel de l'acide (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique N-protégé de formule (I)



25

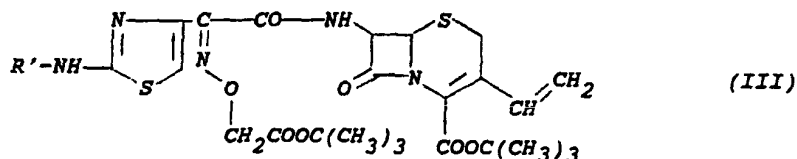
dans laquelle R' représente un groupe N-protecteur, avec le 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle de formule (II)

30



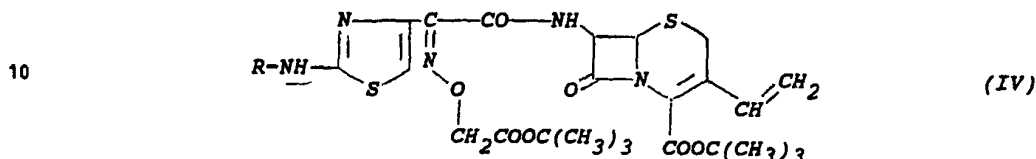
ou avec un de ses sels; et

(b) après l'élimination éventuelle du groupe protecteur du produit ainsi obtenu de formule (III)



5

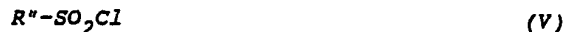
dans laquelle R' est tel que défini ci-dessus, on traite le composé ainsi obtenu de formule (IV)



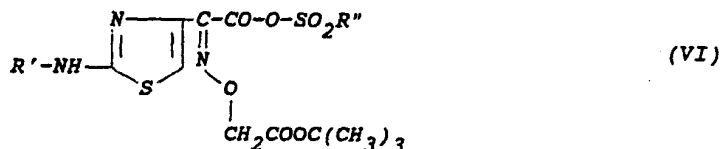
10

dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur, avec trichlorure d'aluminium et anisole.

15 Dans l'étape (a), le dérivé fonctionnel de l'acide (I) peut être l'acide même, convenablement activé, par exemple, avec la dicyclohexylcarbodiimide, le 1-hydroxybenzotriazole ou le mercaptobenzothiazole; le chlorure de l'acide (I); un anhydride mixte, par exemple avec un acide sulfonique ou avec le monoester éthylique de l'acide
20 carbonique. Le chlorure de l'acide (I) peut être aisément préparé et utilisé "in situ" à partir de l'acide même par une réaction de Vilsmeier avec oxychlorure de phosphore et N,N-diméthylformamide en quantités à peu près équimoléculaires. Un anhydride mixte particulièrement avantageux peut être préparé à partir de l'acide (I)
25 par réaction avec un acide sulfonique de formule (V)



dans laquelle R'' représente un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle, non substitué ou substitué, de préférence avec un groupe méthyle, et on traite après l'anhydride
30 mixte ainsi obtenu de formule (VI)



35

dans laquelle R' et R" sont tels que définis ci-dessus, avec le 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle de formule (II). La réaction de formation de l'anhydride mixte par traitement du composé (II) avec le composé (V) est effectuée dans un solvant
5 organique de type étheré ou aprotique polaire ou halogéné comme tétrahydrofurane, dioxane, N,N-diméthylformamide, N,N-diméthylacétamide, dichlorométhane ou mélanges de ces solvants, à température ambiante. La réaction est très rapide.

Le traitement de l'anhydride mixte (VI) ainsi obtenu avec le
10 composé (II) peut être effectué "in situ" à une température entre -10°C et 0°C en présence d'une base organique. En général la base organique est introduite goutte à goutte dans le mélange de réaction contenant l'anhydride mixte, à la température susdite et, après une agitation de 1+3 heures, le composé de formule (II) est ajouté,
15 avantageusement sous forme d'un de ses sels, de préférence avec un acide sulfonique. La réaction a lieu en 1+3 heures, toujours à la température susdite, de préférence entre -5°C et 0°C.

Lors que le dérivé fonctionnel de l'acide (I) de départ est le chlorure obtenu selon la réaction de Vilsmeier, l'acide libre est
20 traité avec oxychlorure de phosphore et N,N-diméthylformamide en quantités à peu près équimoléculaires dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, le dichlorométhane. Le composé (II) est utilisé de préférence sous forme de son p-toluène sulfonate.

Le nouvel intermédiaire (III) ainsi obtenu est isolé suivant les
25 méthodes conventionnelles par neutralisation avec une base inorganique ou organique, par exemple carbonate sodique ou potassique, triéthylamine et similaires et par évaporation du solvant de la phase organique.

Le composé de formule (I) utilisé comme produit de départ a sur
30 l'amine thiazolique un groupe N-protecteur qui peut être n'importe quel groupe qui sert à protéger le groupe amino dans les réactions dans lesquelles le dit groupe doit être préservé. N'importe quel groupe protecteur qu'on peut utiliser dans la chimie des cephalosporines du type céfixime, contenant un groupe aminothiazolique, peut
35 être représenté par R' par exemple, un groupe formyle, trichloro

acétyle, trityle, benzyloxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle.

Pour l'utilisation du composé de formule (III) comme intermédiaire, le groupe N-protecteur R' peut être éliminé selon les méthodes connues en littérature. Ainsi, par exemple, le groupe formyle peut être éliminé par hydrolyse acide, comme aussi les groupes trichloroacétyle, trityle, benzyloxycarbonyle et tert-butoxy carbonyle, tandis que les groupes tert-butyliques sont conservés pour être éliminés dans un deuxième temps. On obtient ainsi un composé de formule (IV) dans laquelle R est l'hydrogène.

10 Dans l'étape (b) on élimine éventuellement du composé de formule (III) le groupe N-protecteur R' pour obtenir le composé de formule (IV), dans laquelle R est hydrogène, qui est par la suite traité avec chlorure d'aluminium et anisole.

L'élimination du groupe N-protecteur R' est effectué comme indiqué 15 ci-dessus. En particulier, le groupe formyle est enlevé par hydrolyse acide dans un solvant alcoolique et le produit N-deprotégé (IV, R=H) est isolé par neutralisation avec une base et précipitation avec de l'eau.

Selon un mode opératoire préférentiel, dans l'étape (b):

20 (b₁) le composé de formule (III), dans laquelle R' est formyle, est soumis à une N-déprotection par hydrolyse avec un acide dissous dans un alcool, de préférence acide chlorhydrique dans le méthanol, pour obtenir un composé de formule (IV) où R est l'hydrogène; et

(b₂) ce dernier est soumis à l'action du trichlorure d'aluminium 25 et de l'anisole pour obtenir le céfixime trihydraté.

Si le groupe amino du thiazole est protégé avec un groupe benzyl oxycarbonyle, la déprotection peut avoir lieu par traitement avec chlorure d'aluminium et anisole. Dans ce cas, la N-deprotéction et la double élimination des groupes tert-butyliques estérifiant les 30 carboxyles du composé (IV) ont lieu en même temps et on peut isoler directement le céfixime.

La réaction avec chlorure d'aluminium et anisole est effectuée de préférence en utilisant de trois à six moles d AlCl₃ par mole de composé (I) et le même anisole comme solvant. On peut également 35 utiliser l'anisole en quantités molaires à peu près égales à celle du

chlorure d'aluminium en utilisant un solvant de préférence halogéné comme chlorure de méthylène ou 1,1,1-trichloroéthane. La réaction est conduite à une température de +5 à +15°C pendant 30 à 120 minutes et le céfixime ainsi obtenue est isolée selon les techniques ordinaires. Le rendement en céfixime trihydraté est très élevé, en général supérieur à 90%.

Les composés de départ correspondant aux formules (I) et (II) sont connus en littérature. Plus particulièrement, les composés de formule (I) peuvent être préparés à partir d'un ester de l'acide 2-aminothiazol-4-ylglyoxylique par protection du groupe amino avec le radical R', saponification de l'ester et traitement de l'acide 2-aminothiazol-4-ylglyoxylique N-protégé ainsi obtenu avec la O-tert-butoxycarbonylméthoxyamine. L'acide (Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique (I, R' = formyle) est décrit dans The Journal of Antibiotics 1983, 36, 846-853. Le composé de départ correspondant à la formule (II) est préparé suivant la méthode décrite dans US 4,107,431 et est utilisé pour la réaction avec le composé (IV) sous forme de un de ses sels, par exemple le chlorhydrate, méthanesulfonate ou, de préférence, le p-toluènesulfonate.

Les nouveaux composés de formule (IV) constituent les intermédiaires clés du procédé de la présente invention. Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un composé de formule (IV) ci-dessus, dans laquelle R est tel que défini ci-dessus. Les composés de formule (IV) dans laquelle R est l'hydrogène, un groupe formyle ou un groupe benzyloxycarbonyle sont particulièrement préférés.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans, toutefois, la limiter. Dans la PREPARATION et dans les Exemples qui suivent, les réactions sont contrôlées par HPLC dans les conditions suivantes: colonne: Hypersil [®] 100 C-18 (Shandon) (5µ, 250 x 4,6 mm); phase mobile: tampon phosphate 0,05 M (pH = 4,5)/acétonitrile à 10% dans l'eau (système gradient) - 2 ml/minute; λ = 254 nm.

Les spectres RMN ont été déterminés à 300 MHz.

La résine Amberlite [®] XAD 1180 est fabriquée par la société Rohm and

Haas Co. (Etats-Unis d'Amérique). Dicalite[®] 408 et Diafioc[®] 40 sont des adjuvants de filtration fournis par la société Dicalite Europa Sud (Italie).

PREPARATION

5 Acide (Z)-2-(benzyloxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique monohydraté

A une solution de 5,7 g (0,0186 m) d'acide 2-(benzyloxycarbonylaminothiazol-4-yl)glyoxylique in 60 ml de N,N-diméthylacétamite on ajoute, à 20°C, 3,6 g (0,024 m) d'aminooxyacétate de tert-butyle. On agite le mélange 90 minutes à environ 25°C (on peut contrôler par HPLC la totale consommation du produit de départ), puis on verse lentement le mélange réactionnel dans 60 ml d'eau, on agite pendant une heure à 20+25°C, on refroidit à +5°C et on maintient le mélange à cette température pendant 30 minutes. Le mélange est enfin filtré, le produit est lavé à l'eau et séché sous vide à 40°C. On obtient ainsi 7,2 g (85%) du composé indiqué dans le titre. P.f.: 134+135°C.

IR: ν_{\max} : 3200, 2980, 2934, 1740, 1715, 1560 cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (p.p.m.) 1,45 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 4,66 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}$), 5,30 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 7,43 (5H, s, protons aromatiques), 7,5 (1H, s, proton thiazole).

EXEMPLE 1

A un mélange de 12 ml de tétrahydrofurane et 1,15 ml (0,0149 m) de N,N-diméthylformamide, refroidi à -5°C, on ajoute lentement 1,27 ml (0,0139 m) d'oxychlorure de phosphore. Dès que l'addition est terminée, on lave avec 0,6 ml de tétrahydrofurane. On maintient sous agitation à -5°C pendant 15 minutes, puis on ajoute au mélange, en 30 minutes, une solution de 5 g (0,011 m) d'acide (Z)-2-(2-benzyloxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique monohydraté (PREPARATION) dans 50 ml de tétrahydrofurane. On maintient le mélange à -5°C pendant 15 minutes, puis on y ajoute, en 10 minutes, 4,7 g (0,0103 m) de p-toluènesulfonate de 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle. On agite le mélange à -5°+0°C pendant 90 minutes et, après un contrôle éventuel par HPLC, on verse la masse réactionnelle dans un mélange de 4,5 g de bicarbonate de sodium, 280 ml d'eau et 145 ml de dichlorométhane. On agite

pendant 15 minutes, puis on separ les deux phases. La phase aqueuse est éliminée, la phase organique est lavée avec 50 ml d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée jusqu'à l'obtention d'une huile. On reprend le résidu avec 125 ml d'éther ethylique et, après
5 30 minutes, on filtre, on lave avec de l'éther de petrole et on sèche sous vide à 30°C. On obtient ainsi 6,56 g (91%) de 7β-[(Z)-2-(2-benzoyloxy-carbonylaminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle. P.f.: 74+76°C. IR: ν_{\max} (KBr): 3266, 2978, 2933, 1786, 1723, 1686, 1559 cm^{-1} .
10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ (p.p.m.) 1,41 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 1,53 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 3,56 (2H, ABq, $J=17,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-S}$), 4,69 (2H, m, OCH_2), 5,25 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 5,31 (1H, d, $J=11,4$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,44 (1H, d, $J=17,5$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,8 (1H, d, $J=4,9$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,94 (1H, dd, $J=4,9$ et 8,6 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,08 (1H, dd, $J=17,5$ et 11,4 Hz, $=\text{CH}$ vinyle),
15 7,33+7,37 (6H, protons aromatiques et proton thiazole).

EXEMPLE 2

(a) A un mélange de 95,6 ml de tétrahydrofurane et 9 ml (0,117 m) de N,N-diméthylformamide, refroidi à -5°C, on ajoute, en 30 minutes, une solution de 10 ml (0,109 m) d'oxychlorure de phosphore dans 5 ml
20 de tétrahydrofurane, puis on agite pendant 15 minutes à -5°C et on ajoute enfin, en 30 minutes, une solution de 30 g (0,091 m) d'acide (Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique dans 63 ml de tétrahydrofurane. Après 25 minutes d'agitation à -5°C, on ajoute au mélange, en 10 minutes et à -5+0°C, 37,5 g
25 (0,0825 m) de p-toluènesulfonate de 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle. On agite la masse réactionnelle 90 minutes à -5+0°C et, après un contrôle éventuel par HPLC pour vérifier que la réaction est complète, on la verse dans un mélange de 3 g de bicarbonate de sodium, 800 ml d'eau et 650 ml de dichlorométhane, la
30 température restant à environ 20+22°C et le pH à 1,7+1,8. Après 15 minutes d'agitation, on laisse bien séparer les deux couches, puis on recueille la phase organique, alors que la phase aqueuse est éliminée. On lave la phase organique avec 300 ml d'eau et on l'utilise pour l'isolement du produit y dissous ou pour la
35 transformation de ce dernier dans le céfixime trihydraté.

(b) La phase organique obtenue dans l'étape (a) est concentrée sous vide jusqu'à l'obtention d'une huile qui est reprise dans l'éther isopropylique. On filtre et on sèche sous vide à 30°C. On obtient ainsi 47,0 g (96%) de 7B-[(Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-

5 (tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle. P.f.: 132+133°C.

IR: ν_{\max} (KBr): 3268, 2977, 2933, 1786, 1719, 1695, 1544, 1368 cm^{-1} .
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ (p.p.m.): 1,42 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 1,53 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 3,54 (2H, ABq, $J=17,6$ Hz, CH_2S), 4,66 (2H, s, $\text{O}-\text{CH}_2$), 5,08 (1H, d, $J=4,9$ Hz, C_6-H), 5,31 (1H, d, $J=11$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,42 (1H, d, $J=18,1$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,91 (1H, dd, $J=8,5$ et 4,9 Hz, C_7-H), 7,06 (1H, dd, $J=18,1$ et 11 Hz, $=\text{CH}$ vinyle), 7,47 (1H, s, proton thiazole), 8,58 (1H, s, $\text{OHC}-$).

EXEMPLE 3

15 On concentre la phase organique, telle qu'obtenue à la fin de l'étape (a) de l'Exemple 2, jusqu'à un volume d'environ 80 ml. A la solution résiduelle, on ajoute 200 ml de méthanol et après, en 10 minutes et à +15°C, 22,5 ml d'acide chlorhydrique à 35%. Après 90 minutes, on contrôle éventuellement la fin de la réaction par HPLC et

20 on verse le mélange réactionnel dans 800 ml d'eau. On ajuste le pH à 6,5 par addition d'environ 47 ml d'hydroxyde de sodium à 15% on poursuit l'agitation une heure à 20°C, on filtre, on lave trois fois avec 200 ml d'eau et on sèche sous vide à 35°C. On obtient ainsi 43,2 g (92%) de 7B-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle.

25 P.f.: 120+121°C.

IR: ν_{\max} : 3282, 2977, 2933, 1786, 1720, 1685, 1610, 1539 cm^{-1} .
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ (p.p.m.) 1,41 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 1,52 (9H, s, $-\text{CMe}_3$), 3,54 (2H, ABq $J=17,1$ Hz, CH_2S), 4,68 (2H, ABq, $J=16,9$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2$), 5,06 (1H, d, $J=4,9$ Hz, C_6-H), 5,29 (1H, d, $J=11,1$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,42 (1H, d, $J=17,5$ Hz, $=\text{CH}_2$ vinyle), 5,93 (1H, dd, $J=8,6$ et 4,9 Hz, C_7-H), 6,93 (1H, s, proton thiazole), 7,06 (1H, dd, $J=17,5$ et 11,1 Hz, $=\text{CH}$ vinyle).

EXEMPLE 4

35 A une suspension de 9,55 g (0,029 m) d'acide (Z)-2-(2-formamido-

thiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique in 120 ml de dichlorométhane on ajoute, à environ 0°C et en 5 minutes, 7,5 ml (0,054 m) de triéthylamine, en obtenant ainsi une solution limpide. Après refroidissement à -10°C, on ajoute goutte à goutte, une solution de 3,4 ml (0,044 m) de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation à -10°C, on ajoute 12,72 g (0,028 m) de p-toluènesulfonate de 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle. On agite 4 heures à une température de -5°C à -10°C et on contrôle la fin de la réaction par HPLC, puis on verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. On agite pendant 15 minutes à 20°C, on laisse séparer les deux phases, on récupère la phase organique, on la lave avec 25 ml d'eau et on la concentre sous vide jusqu'à ce qu'on obtient une huile. On reprend cette huile avec 50 ml d'éther isopropylique, on filtre et on sèche sous vide à 30°C. On obtient ainsi 13,3 g (80%) de 7 β -[(Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle identique au produit de l'Exemple 2(b).

EXEMPLE 5

A une suspension de 13,83 g (0,042 m) d'acide (Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique in 132 ml de N,N-diméthylacétamide on ajoute, à 2°C, 8,0 g (0,042 m) de chlorure de p-toluènesulfonyle, puis 11,7 ml (0,084 m) de triéthylamine. Après 2 heures d'agitation à 0°C, on ajoute, à la solution limpide ainsi obtenue, 19,08 g (0,042 m) de p-toluènesulfonate de 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle et 0,3 g de 4-diméthylaminopyridine. On agite le mélange réactionnel pendant 5 heures tout en contrôlant le déroulement de la réaction par HPLC. Lors que la réaction est terminée, on verse le mélange dans 160 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, on extrait avec 150 ml de dichlorométhane et on lave avec de l'eau. On évapore le solvant jusqu'à l'obtention d'une huile et l'on opère comme décrit dans l'Exemple 4 pour isoler 21,6 g (86%) de 7 β -[(Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle identique au produit de

1 l'Exemple 2(b).

EXEMPLE 6

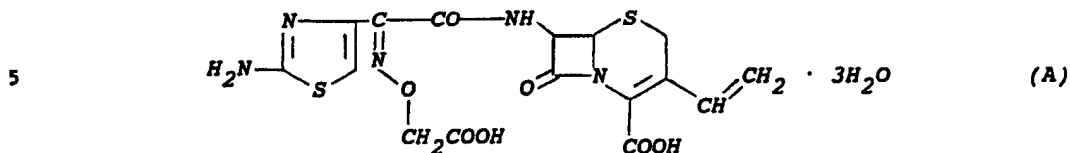
A 75 ml d'anisole on ajoute, en 30 minutes et à 25+30°C, 23 g (0,172 m) de trichlorure d'aluminium anhydre et on maintient le mélange sous agitation 15 minutes à 35°C. A la solution ainsi obtenue on ajoute 120 ml de dichlorométhane, puis on refroidit ledit mélange à 10°C et on y ajoute, en 60 minutes, une solution de 33 g (0,058 m) de 7β-[(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle, tel qu'obtenu dans l'Exemple 3, dans 140 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à 10°C pendant 30 minutes, puis on verse la masse réactionnelle dans un mélange de 400 ml d'eau et 41,5 ml d'acide chlorhydrique à 35%. On amorce la cristallisation et on agite à 10°C pendant 60 minutes. On filtre le produit, on le lave avec du dichlorométhane et on le suspend, encore humide, dans 300 ml d'eau. On ajuste le pH du mélange à 6,5 par addition d'environ 36 ml d'hydroxyde de sodium à 15%, on ajoute de la Dicalite[®] 408, on filtre sur une couche de Diafioc[®] 40 et on lave avec 60 ml d'eau. A la solution ainsi filtrée, on ajoute 150 ml d'acétate d'éthyle, on ajuste le pH à 3,2 par addition d'environ 6 ml d'acide chlorhydrique à 15% et on amorce la cristallisation par addition d'un échantillon de céfixime trihydraté. On ajuste le pH à 2,5 par addition d'environ 6 ml d'acide chlorhydrique à 15%, on agite pendant une heure, puis on laisse reposer le mélange pendant 15 heures à 10+15°C. Après cette période, le produit est filtré, lavé avec 50 ml d'eau et dissous dans l'eau par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à pH 6,0+6,2. La solution ainsi obtenue est introduit sur une colonne de résine Amberlite[®] XAD 1180. L'éluat est recueilli et additionné de l'acétate d'éthyle et le pH de la solution est ajusté à 3,0+3,2 par addition d'acide chlorhydrique à 15%. On laisse amorcer la cristallisation pendant 30 minutes et ensuite, on ajuste le pH du mélange à 2,4+2,5 avec HCl à 15%. Après une heure d'agitation à 5°C, on filtre le céfixime trihydraté ainsi obtenue qui est ensuite séchée sous vid à 35+40°C. On obtient ainsi 25,9 g (88%) de céfixime trihydraté identiqu à un échantillon authentique.

EXEMPLE 7

A 40 ml d'anisole on ajoute, à portions et à 25+30°C, 17,5 g (0,131 m) de trichlorure d'aluminium anhydre, puis on agite le mélange pendant 105 minutes jusqu'à dissolution complète. On ajoute
5 60 ml de dichlorométhane, puis on refroidit le mélange à 10°C et on y ajoute une solution de 20,4 g (0,0291 m) de 7B-[(Z)-2-(2-benzyloxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle, tel qu'obtenu dans l'Exemple 1. On laisse le mélange à 10°C pendant environ 75 minutes
10 et, après avoir éventuellement contrôlé la fin de la réaction par HPLC, on verse la masse réactionnel dans 200 ml d'eau contenant 20,8 ml d'acide chlorhydrique à 35%. On amorce la cristallisation et on agite une heure à 10°C. On filtre le chlorhydrate cristallin ainsi obtenu et on lave avec 30 ml de dichlorométhane. On suspend le
15 produit humide dans 150 ml d'eau, on ajuste le pH à 6,5 par addition d'environ 18 ml d'hydroxyde de sodium à 15%, on ajoute de la Dicalite[®] 408, on filtre sur une couche de Diafioc[®] 40 et on lave avec 30 ml d'eau. A la solution limpide ainsi obtenue on ajoute 80 ml d'acétate d'éthyle, on ajuste le pH à 3,2 avec de l'acide chlorhydrique à 15%
20 et on amorce la cristallisation par addition d'un échantillon de céfixime trihydraté. On agite pendant 30 minutes, puis on ajuste le pH à 2,5 avec de l'acide chlorhydrique à 15%. On maintient le mélange 15 heures à 5°C, puis on filtre, on lave avec de l'eau froide, on dissout le produit dans l'eau par addition d'hydroxyde de sodium à
25 15% jusqu'à pH 6,0+6,2. On charge la solution ainsi obtenue sur une colonne de résine Amberlite[®] XAD 1180, on élue et on recueille les fractions riches, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on ajuste le pH de la solution ainsi obtenue à 3,0+3,2 par addition d'acide chlorhydrique à 15%. On laisse amorcer la cristallisation pendant 30
30 minutes et, ensuite, on ajuste le pH du mélange à 2,4+2,5 avec de l'acide chlorhydrique à 15%. Après une heure d'agitation à 5°C, on filtre le produit qui est ainsi cristallisé et on le sèche sous vide à 35°C. On obtient ainsi 13,27 g (90,2%) de céfixime trihydraté identique à un échantillon authentique.

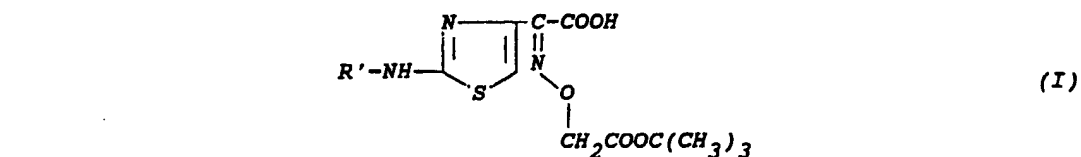
REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation du céfixime trihydraté de formule (A)

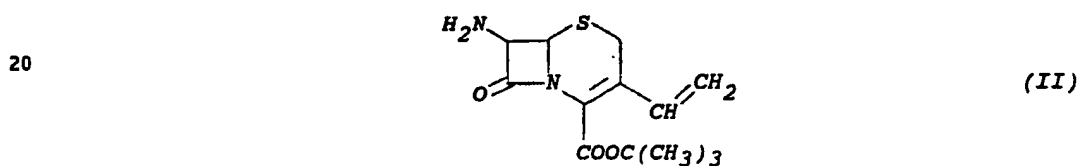


caractérisé en ce que

(a) on traite un dérivé fonctionnel de l'acide (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétique N-protégé de formule (I)

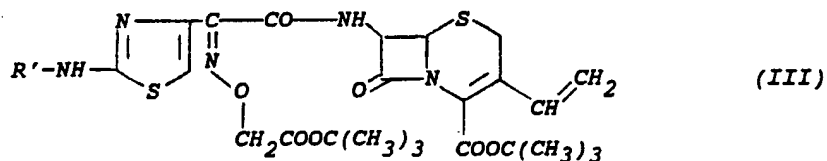


dans laquelle R' représente un groupe N-protecteur, avec le 7-amino-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle de formule (II)

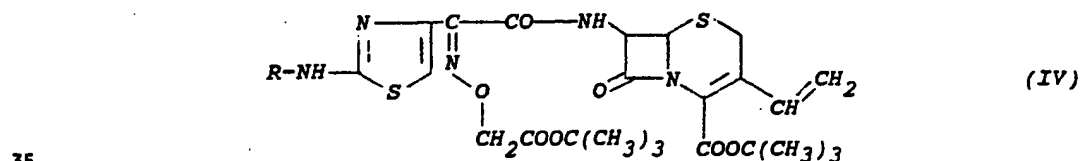


ou avec un de ses sels; et

(b) après l'élimination éventuelle du groupe N-protecteur du produit ainsi obtenu de formule (III)



30 dans laquelle R' est tel que défini ci-dessus, on traite le composé ainsi obtenu de formule (IV)



dans laquelle R représente l'hydrogène ou R', avec trichlorure d'aluminium et anisole.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que comme produit de départ on utilise un composé de formule (I) dans laquelle
5 R' est un groupe formyle, trichloroacétyle, trityle, benzyloxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que comme produit de départ on utilise un composé de formule (I) dans laquelle R' est formyle.

10 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que dans l'étape (b):

(b₁) le composé de formule (III), dans laquelle R' est formyle, est soumis à une N-déprotection par hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique dans le méthanol pour obtenir un composé de formule
15 (IV) où R est l'hydrogène; et

(b₂) ce dernier est soumis à l'action du trichlorure d'aluminium et de l'anisole.

5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que comme produit de départ on utilise un composé de formule (I) dans laquelle
20 R' est benzyloxycarbonyle.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que, dans l'étape (b), le composé de formule (III), dans laquelle R' est benzyloxycarbonyle, est directement soumis à l'action du trichlorure d'aluminium et de l'anisole.

25 7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le réactif de formule (II) est utilisé sous forme de p-toluènesulfonate.

8. Procédé selon une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que comme dérivé fonctionnel de l'acide de formule (I) on utilise un anhydride mixte avec un acide sulfonique.

30 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit acid sulfonique est l'acide méthanesulfonique ou p-toluènesulfonique.

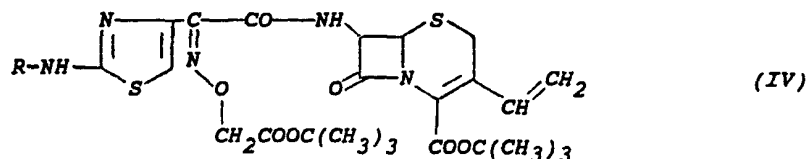
10. Procédé selon une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que comme dérivé fonctionnel de l'acide de formule (I) on utilise le chlorure.

35 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit

chlorure est préparé "in situ" par réaction de l'acide de formule (I) avec oxychlorure de phosphore et N,N-diméthylformamide.

12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans l'étape (b), le composé de formule (IV) est préalablement soumis à une N-déprotection.

13. Composé de formule (IV)



10

dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe N-protecteur, choisi parmi les groupes formyle, trichloroacétyle, trityle, benzyloxycarbonyl et tert-butoxycarbonyl.

15 14. Le 7B-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle.

15. Le 7B-[(Z)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle.

20 16. Le 7B-[(Z)-2-(2-benzyloxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétamido]-3-vinyl-3-céphème-4-carboxylate de tert-butyle.

25

30

35